



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 297 369
A2**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 88109723.2

Int. Cl.⁴: C07F 9/38

Anmeldetag: 18.06.88

Priorität: 27.06.87 DE 3721285

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.01.89 Patentblatt 89/01

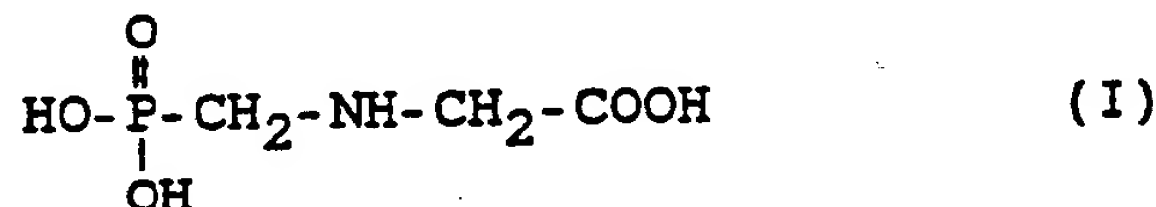
Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

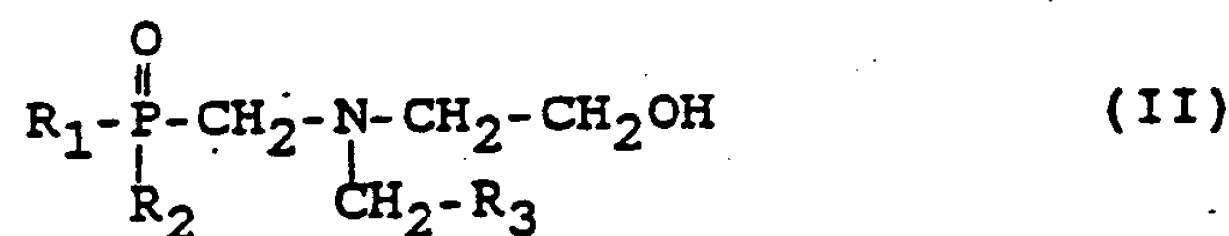
Erfinder: Müller, Wolf-Dieter, Dr.
Wacholderweg 2
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin der Formel I,



wobei eine Verbindung der Formel II oder dessen Salze und Ester



worin R₁ und R₂ Hydroxy oder eine hydrolysierbare Gruppe und R₃ = Aryl bedeuten, in einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß in Gegenwart eines Dehydrierkatalysators und eines Hydrierkatalysators mit einem Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid in Wasser als Lösungsmittel umgesetzt und nach Beendigung der Reaktion zur Freisetzung von N-Phosphonomethylglycin aus dessen Salz eine Mineralsäure zugebt.

EP 0 297 369 A2

Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin

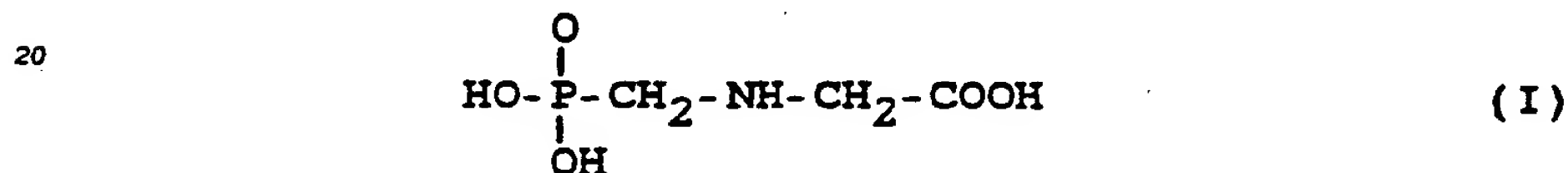
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin.

N-Phosphonomethylglycin ist unter dem Namen Glyphosate bekannt. Glyphosate und eine Vielzahl dessen Salze sind Herbizide von hoher wirtschaftlicher Bedeutung.

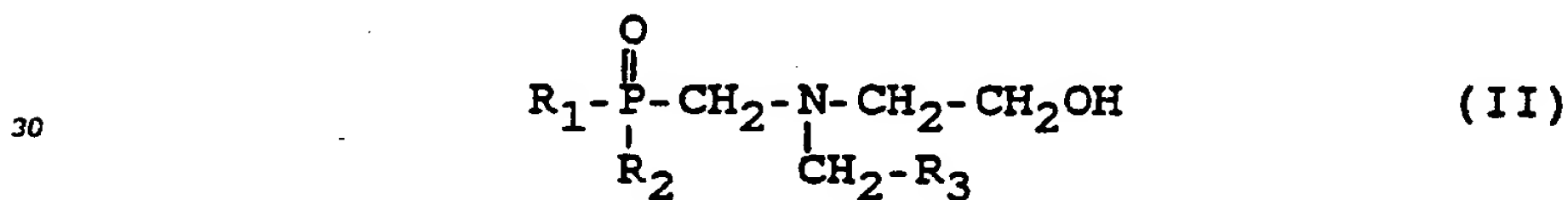
Es wurden bereits eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin publiziert. Eine dieser Methoden ist in U.S. Patent 4,442,041 beschrieben. Nach diesem Verfahren wird N-(Diethylphosphonomethyl)iminobisethanol mit konzentriertem wäßrigen Alkalimethallhydroxid in Gegenwart von Cadmium- oder Zinkoxid umgesetzt. Nach Ansäuern wird N-Phosphonomethylglycin in ca. 33 %iger Ausbeute erhalten. Neben der geringen Produktausbeute ist weiterhin nachteilig an diesem Verfahren die Tatsache, daß hohe Reaktionstemperaturen von ca. 270-280 °C benötigt werden. Ferner ist in EP-A 0,187,633 die thermische Dealkylierung von N-Alkyl-N-phosphonomethylglycin zu N-Phosphonomethylglycin beschrieben. Auch bei diesem Verfahren sind jedoch hohe Reaktionstemperaturen von 250-350 °C erforderlich.

Es wurde nun ausgehend von N-Benzyl-N-phosphonomethylaminoethanol ein kombiniertes Dehydrierungs- und Hydrierungsverfahren zur Herstellung von Glyphosate gefunden, das sich überraschenderweise bei relativ niedrigen Temperaturen durchführen läßt.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin der Formel I.



dadurch gekennzeichnet, daß man ein N-Benzyl-N-phosphonomethyl-aminoethanol-Derivat der allgemeinen Formel II oder dessen Salze und Ester



worin

R₁ und R₂ unabhängig voneinander Hydroxy oder eine hydrolysierbare Gruppe wie (C₁-C₆)Alkoxy, (C₃-C₆) Cycloalkoxy, Aryloxy, Aryl(C₁-C₄)alkoxy, Merkapto, (C₁-C₆) Alkylthio, (C₃-C₆)Cycloalkylthio, Arylthio, Aryl-(C₁-C₄) alkylthio, Amino, Mono- oder Di(C₁-C₆)alkylamino, Arylamino oder Aryl(C₁-C₄)alkylamino und R₃ = Aryl bedeuten, in einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß in Gegenwart eines Dehydrierkatalysators und eines Hydrierkatalysators mit einem Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid in wasser als Lösungsmittel umgesetzt und nach Beendigung der Reaktion zur Freisetzung von N-Phosphonomethylglycin aus dessen Salz eine Mineralsäure zugebt.

Die in obigen Alkoxy-, Alkylthio- oder Alkylamino-Resten enthaltenen Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Sie bedeuten beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Hexyl. Der oben benutzte Begriff Aryl beinhaltet Phenyl oder substituiertes Phenyl, das insbesondere 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, oder Halogen bevorzugt (C₁-C₄)Alkyl enthält. Beispiele für substituiertes Phenyl sind die Reste Methylphenyl, Butylphenyl, Methoxyphenyl, Butoxyphenyl, Fluorphenyl, Chlorphenyl, Dimethylphenyl, Dichlorphenyl, Methylchlorphenyl, Dimethoxyphenyl, Trimethylphenyl, Ethyldichlorphenyl. Aus wirtschaftlichen Gründen sind für die Reste R₁ und R₂ Hydroxy und (C₁-C₄)Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy und für R₃ Phenyl, das durch (C₁-C₄)Alkyl substituiert sein kann, insbesondere Phenyl, am besten geeignet; doch ist die Natur der Reste R₁, R₂ oder R₃ für die Durchführung des Verfahrens nicht kritisch.

Als Dehydrierkatalysatoren lassen sich die für Dehydrierungsreaktionen an sich bekannten Katalysatoren z.B. Cadmiumoxid, Zinkoxid, Kupfer oder Kupfer-Zirkon-Mischkatalysatoren verwenden, als Hydrierkatalysatoren können die für die Hydrierung an sich bekannten Katalysatoren wie Palladium, Platin, Rhodium, Iridium, Ruthenium, Nickel oder Cobalt eingesetzt werden. Bevorzugt sind Kombinationen von Kupfer oder

Kupfer-Zirkon-Mischkatalysatoren mit Palladium, Platin oder Nickel, besonders bevorzugt Kupfer in Kombination mit Palladium oder Platin.

Die Dehydrierung von Aminoalkoholen zu Aminocarbonsäuren und die Hydrogenolyse von Benzylgruppen sind jeweils als solche aus GB-PS 2,148,287 und Org. Reactions Vol. VII, John Wiley & Sons, N.Y. 1953 bekannt.

Überraschend ist jedoch, daß sich die Dehydrierung mit der Hydrierung problemlos verknüpfen läßt. Die Hälfte des bei der Dehydrierung anfallenden Wasserstoffs reagiert demnach in situ am gleichen Molekül weiter, so daß keine Wasserstoffzufuhr notwendig ist. Ebenso ist überraschend, daß die sich bei der alkalischen Reaktionsführung durch Verseifung bildenden Alkohole, Thioalkohole oder Amine die selektive Dehydrierung der Hydroxymethyl-Gruppe der N-Benzyl-N-phosphonomethyl-aminoethanol-Derivate der Formel II nicht beeinträchtigen.

Als Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid eingesetzt. Bevorzugt sind Alkalimetallhydroxide, insbesondere Natriumhydroxid. Das molare Verhältnis von Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid zur Verbindung der Formel II in der Reaktionsmischung sollte größer gleich 3 sein; bevorzugt wird ein molares Verhältnis von 3-4,5:1, insbesondere 3,3:1 bis 3,8:1. Das Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid kann in Substanz zur Reaktionsmischung zugesetzt werden, bevorzugt wird es jedoch im Falle der Alkalimetallhydroxide in Form einer konzentrierten, wässrigen Lösung zugegeben.

Das als Lösungsmittel benutzte Wasser kann direkt oder in Form von Alkalimetallhydroxid-Lösungen zugegeben werden.

Die Reaktion findet in einem weiten Temperaturbereich statt. Die Reaktionstemperatur liegt bevorzugt in einem Bereich von 120 °C bis 200 °C, insbesondere im Bereich von 160-180 °C. Die obere Grenze für die Temperatur wird von der thermischen Stabilität der in der Reaktionsmischung vorliegenden Komponenten bestimmt.

Das Verfahren wird zweckmäßigerweise in einem Autoklaven durchgeführt. In dem Autoklaven baut sich während der Reaktion auch infolge der Bildung von Wasserstoff ein Druck auf, dessen Höhe durch die Dimensionen des Autoklaven, insbesondere vom Verhältnis des Reaktionsvolumens zum Autoklavenvolumen bestimmt wird. Der Druck variiert in der Regel zwischen 1 und 50 bar. Da die Druckobergrenze für die Reaktion nicht kritisch ist, kann auch bei höheren Drucken gearbeitet werden.

Wie oben beschrieben, findet unter den stark alkalischen Reaktionsbedingungen parallel zur gekoppelten Dehydrierung/Hydrierung die Verseifung der Phosphonsäurederivat-Teilstruktur zum Phosphonsäuredialkalimetallsalz statt. Ebenso gut kann diese Verseifung partiell oder ganz vor Beginn der gekoppelten Dehydrierung/Hydrierung vorgenommen werden, indem man das N-Benzyl-N-phosphonomethylaminoethanol-Derivat vor Beginn der Reaktion mit der entsprechenden Menge Alkalimetallhydroxid umsetzt.

Die stark alkalischen Reaktionsbedingungen ermöglichen es, daß auch Salze der N-Benzyl-N-phosphonomethyl-aminoethanol-Derivate zur Reaktion eingesetzt werden können. Diese werden unter den alkalischen Reaktionsbedingungen neutralisiert. Beispiele hierfür sind die Hydrochloride und die Methansulfonate. Ebenfalls können eine Vielzahl von am Ethanol-Sauerstoff substituierterter Derivate der Verbindungen der Formel II zur Reaktion eingesetzt werden; Beispiele hierfür sind die O-Alkanoyl, insbesondere Acetyl-Derivate, oder O-Benzoyl-Derivate. Unter den beschriebenen alkalischen Reaktionsbedingungen wird bei diesen Derivaten die Estergruppierung gespalten und somit die Hydroxymethylgruppe in situ zur Dehydrierung freigesetzt. Die oben angegebene Menge an Alkalimetallhydroxid muß in diesen Fällen um 1 Mol Alkalimetallhydroxid pro Mol N-Benzyl-N-phosphonomethyl-aminoethanol-Derivate erhöht werden.

Das Verfahren wird zweckmäßigerweise in einer Inertgasatmosphäre unter Ausschluß von Sauerstoff durchgeführt. Als Schutzgas kann beispielsweise Wasserstoff, Stickstoff oder Argon eingesetzt werden. Es dient zur Verdrängung des ansonsten anwesenden Luftsauerstoffes, der den Ablauf der Reaktion negativ beeinflussen könnte.

Die N-Benzyl-N-phosphonomethyl-aminoethanol-Derivate der Formel II können, wenn R¹, R² ein sauerstoffhaltiger Rest bedeutet, nach den in Zh. Obsch. Khim. 55, 1744 (1985) oder J. Org. Chem. 31, 1603 (1966) beschriebenen Methoden hergestellt werden. Weitere Herstellungsmöglichkeiten der Verbindungen der Formel II sind in Houben Weyl, Bd. XIII (1963) beschrieben. An die Reinheit dieser N-Benzyl-N-phosphonomethyl-aminoethanol-Derivate werden keine hohen Anforderungen gestellt; sie können auch als Rohprodukte im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

Nachfolgendes Beispiel dient zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

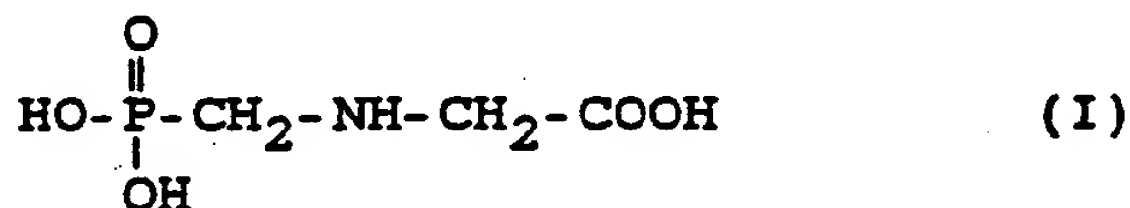
45.4 g (0,3 mol) 2-Benzylaminoethanol (hergestellt nach U.S. Patent 2,683,744) und 9,85 g (0,315 mol) 96 %igem Paraformaldehyd werden gemischt und bis zum Beginn der exothermen Reaktion erwärmt (ca. 40° C). Nach Abklingen dieser Reaktion wird noch 30 Minuten bei 60° C nachgerührt, anschließend 45 ml Toluol zugesetzt und das Reaktionswasser am Wasserabscheider abdestilliert. Das Wärmebad wird entfernt und zur heißen Lösung 41,4 g (0,3 mol) Diethylphosphit zugetropft; anschließend wird 6 Stunden bei 90° C gerührt, dann das Lösungsmittel abdestilliert.

Das so dargestellte rohe N-Benzyl-N-(bisethoxyphosphonomethyl)aminoethanol, 132 g (1,1 mol) 33 %ige wässrige Natronlauge und 42 g Wasser werden bis zur Bildung einer homogenen Lösung gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zusammen mit 20 g Raney-Kupfer (Feuchtgewicht) und 4 g Palladiumoxid-Katalysator (10 Gew.-% Palladium auf Aktivkohle) in einen 500 ml Autoklaven gefüllt, mit Wasserstoff überlagert und 2 Stunden auf 170° C erhitzt. Nach Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird von den Katalysatoren abfiltriert. Es werden 300 ml Toluol zugegeben und das Wasser am Wasserabscheider abdestilliert, anschließend wird das Toluol abdestilliert.

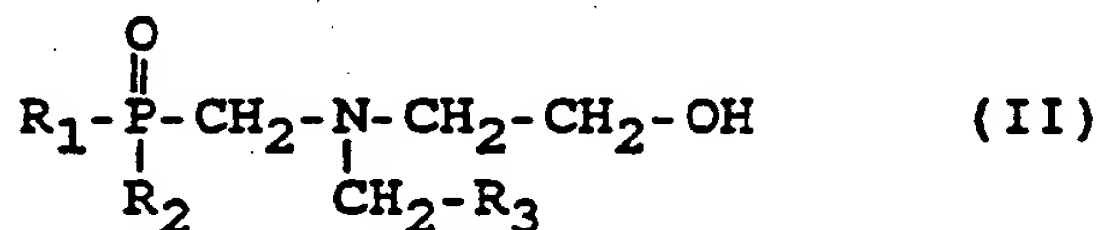
Der Rückstand wird mit 400 ml auf 0° C gekühlter konzentrierter Salzsäure versetzt, das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml siedendem Wasser mit 6 g Aktivkohle behandelt, heiß filtriert und das Filtrat auf ca. 50 ml eingeeengt. Das auskristallisierte N-Phosphonomethylglycin wird abfiltriert und getrocknet. Es werden 38 g (75 % der Theorie, bezogen auf 2-Benzylaminoethanol) N-Phosphonomethylglycin mit einer Reinheit von > 99 % erhalten.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin der Formel I,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II oder deren Salz oder Ester



worin

R₁ und R₂ unabhängig voneinander Hydroxy oder einen hydrolysierbaren Rest aus der Gruppe (C₁-C₆)Alkoxy, (C₃-C₆)Cycloalkoxy, Aryloxy, Aryl(C₁-C₄)alkoxy, Mercapto, (C₁-C₆)Alkylthio, (C₃-C₆)Cycloalkylthio, Arylthio, Aryl(C₁-C₄)alkylthio, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)alkylamino, Arylamino oder Aryl-(C₁-C₄) alkylamino und

R₃ Aryl bedeuten,

in einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß in Gegenwart eines Dehydrier- und Hydrier-Katalysators mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid in Wasser umgesetzt und anschließend eine Mineralsäure zugefügt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R₁, R₂ = Hydroxy oder (C₁-C₄)Alkoxy und R₃ = Phenyl, das durch (C₁-C₄)Alkyl substituiert sein kann, bedeuten.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Alkalimetallhydroxid einsetzt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Temperaturen zwischen 120° C und 200° C durchführt.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Temperaturen zwischen 160° C und 180° C durchführt.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als DehydrierKatalysator Cadmiumoxid, Zinkoxid, Kupfer oder einen Kupfer/Zirkon-Mischkatalysator einsetzt.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als Hydrierkatalysator Palladium, Platin oder Nickel einsetzt.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Kombination von Kupfer mit Palladium oder Platin als Katalysatoren einsetzt.

5 9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis Alkali- oder Erdalkalihydroxid zur Verbindung der Formel II größer gleich 3 ist.

10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man es in einem Autoklaven unter Inertgasatmosphäre durchführt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 297 369 A3**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88109723.2

(51) Int. Cl.⁵: **C07F 9/38**

(22) Anmeldetag: 18.06.88

(30) Priorität: 27.06.87 DE 3721285

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.01.89 Patentblatt 89/01

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

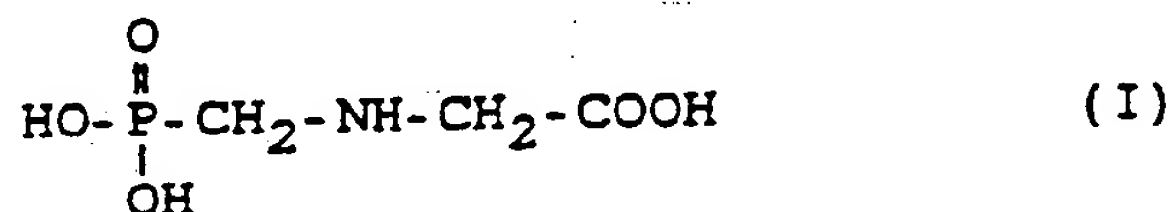
(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 13.02.91 Patentblatt 91/07

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

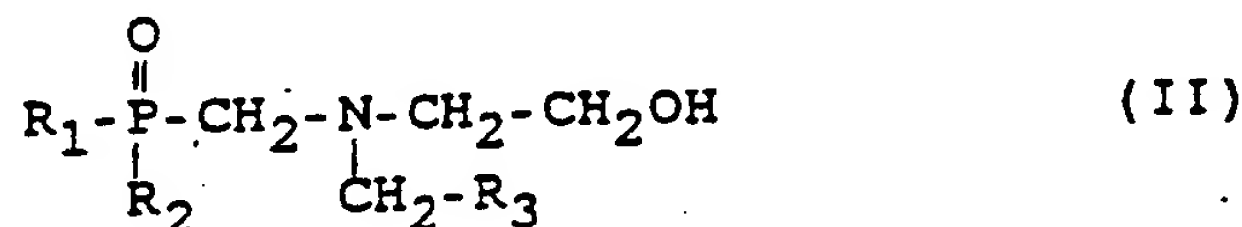
(72) Erfinder: Müller, Wolf-Dieter, Dr.
Wacholderweg 2
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin.

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonomethylglycin der Formel I,



wobei eine Verbindung der Formel II oder dessen Salze und Ester



worin R₁ und R₂ Hydroxy oder eine hydrolysierbare Gruppe und R₃ = Aryl bedeuten, in einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß in Gegenwart eines Dehydrierkatalysators und eines Hydrierkatalysators mit einem Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid in Wasser als Lösungsmittel umgesetzt und nach Beendigung der Reaktion zur Freisetzung von N-Phosphonomethylglycin aus dessen Salz eine Mineralsäure zugeibt.

EP 0 297 369 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 10 9723

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 055 695 (CIBA-GEIGY) "Anspruch 3" ---	1	C 07 F 9/38
A	GB-A-2 154 588 (SULEAD CHEMICAL) "Anspruch 5" ---	1	
D,A	EP-A-0 187 633 (MONSANTO) "Anspruch 6" ---	1	
D,A	US-A-4 442 041 (N. SUBRAMANIAN) "Anspruch 1" -----	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C 07 F 9/38
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Berlin		13 November 90	KAPTEYN H G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			